

مقایسه اثر کلوزاپین و هالوپریدول بر علائم مثبت و منفی در بیماران اسکیزوفرن مزمن

دکتر ایرج گودرزی*، دکتر غلامرضا پرتوی**

*استادیار گروه روانپزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (مؤلف مسئول). **پزشک عمومی - بیمارستان سینا

تاریخ دریافت: ۸۳/۷/۱۷ - تاریخ تأیید: ۸۴/۴/۱۳

چکیده:

زمینه و هدف: در باره داروهای جدید روانپزشکی بخصوص کلوزاپین در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی گزارش شده است و بحث‌های زیادی در باره فواید و عوارض این داروها در مقایسه با داروهای مشابه در جریان است. هدف اصلی این پژوهش مقایسه تأثیر کلوزاپین و هالوپریدول در درمان علائم مثبت و منفی اختلال اسکیزوفرنی مزمن می باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی است که مجموعاً ۶۰ نفر از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مزمن بستری در بیمارستان روانپزشکی سینای جوقان مورد بررسی قرار گرفتند. افراد مورد مطالعه که ۳۳/۳٪ زن و ۶۷/۷٪ مرد بودند به دو گروه تقسیم شدند. ۳۰ نفر از بیماران با ۲۰۰ mg کلوزاپین روزانه و ۳۰ نفر دیگر با ۱۵ mg هالوپریدول روزانه تحت درمان قرار گرفتند. برای بررسی علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی از مقیاس علائم مثبت و منفی PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) استفاده گردید.

یافته ها: در بیمارانی که ۶ هفته مطالعه را کامل کردند کلوزاپین اثر بیشتری در درمان علائم مثبت و منفی نسبت به هالوپریدول داشت. تفاوت میانگین قبل و بعد از درمان علائم مثبت هالوپریدول و کلوزاپین به ترتیب $2/30 \pm 1/62$ و $5/03 \pm 1/96$ و علائم منفی به ترتیب $1/57 \pm 1/74$ و $3/47 \pm 2/11$ بود ($P < 0/05$). همچنین کلوزاپین اثر بیشتری در درمان علائم مثبت در زنان نسبت به مردان داشت ($P < 0/001$)، ولی تفاوت معنی داری در علائم منفی مشاهده نشد. مطالعه نشان داد که هالوپریدول تفاوت معنی داری در درمان علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی بر حسب جنس نداشته است.

نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که کلوزاپین در کاهش علائم مثبت و منفی بیماران نسبت به هالوپریدول برتری داشته است و بایستی در درمان بیماران توجه بیشتری به این گروه داروها مبذول شود.

واژه های کلیدی: اسکیزوفرنی، کلوزاپین، هالوپریدول، علائم مثبت و منفی.

مقدمه:

مرحله فعال وجود دارد که وجود حداقل دو علامت از مجموعه علائم هذیان (Delusion)، توهم (Hallucination)، تکلم آشفته (Disorganized speech)، رفتار آشفته (Disorganized behavior) و علائم منفی (Negative symptoms) ضروری است (۱). اختلال اسکیزوفرنیا بر اساس وجود یا عدم وجود علائم مثبت و

اسکیزوفرنیا نوعی اختلال روانی است که هر چند علائم بالینی متفاوتی دارد، اما فیزیوپاتولوژی تخریب کننده عمیقی داشته و تفکر، ادراک، احساس، حرکت و رفتار را مختل می کند (۱). اسکیزوفرنیا اختلالی است که لااقل ۶ ماه طول می کشد و در این مدت حداقل یک ماه

گرفته است.

روزنیک^۱ و همکاران اثر کلوزاپین و هالوپریدول را بر روی علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا بررسی کردند. نتایج نشان داد بیمارانی که تحت درمان با کلوزاپین بودند بهبودی بیشتری نسبت به هالوپریدول در علائم منفی داشتند (۴).

البرز^۲ و همکاران در مطالعه ای نشان دادند که داروهای آتپیک از قبیل کلوزاپین و اولانزپین ضمن کاهش علائم منفی اسکیزوفرنیا عوارض اکستراپیرامیدال و دیسکنزی کمتری نسبت به داروهای سنتی روانپزشکی دارند (۵).

در مطالعه بوچانان^۳ و همکاران و کین^۴ و همکاران کلوزاپین اثر بیشتری نسبت به هالوپریدول در درمان علائم مثبت داشت ولی در علائم منفی برتری مشاهده نشد (۶، ۱).

در مطالعه گاتز^۵ و همکاران گرچه در برخی از شاخص ها بهبودی بیشتری توسط داروهای آتپیک مشاهده شد اما تفاوت معنی دار نبود (۷). لذا با توجه به گزارش نتایج متفاوت در مطالعات مختلف این پژوهش با هدف مقایسه اثر کلوزاپین و هالوپریدول بر علائم منفی و مثبت اسکیزوفرنیا در بیماران مزمن بستری در بیمارستان روانپزشکی سینای جوققان انجام شده است.

روش بررسی:

این مطالعه از نوع پژوهش های کارآزمایی بالینی (Clinical trial) بود. جامعه آماری این پژوهش را ۸۷ نفر بیماران بستری مبتلا به اسکیزوفرنیای مزمن در بیمارستان روانپزشکی سینای جوققان تشکیل می دادند. برای انتخاب نمونه ملاک های حذف مثل بیماری جسمی ناتوان کننده

یا منفی به دو نوع ۱ و ۲ تقسیم می شود. در بیماران نوع ۱ عمدتاً علائم مثبت و در بیماران نوع ۲ عمدتاً علائم منفی مشاهده می شود (۳، ۲).

توهمات (شنوایی، بینایی، چشایی، لمسی، بویایی)، هذیانها (گزند و آسیب، خود بزرگ بینی، گناه، جسمی، انتساب به خود و غیره)، رفتار عجیب (Bizarre behavior) (نوع لباس پوشیدن و ظاهر، رفتار اجتماعی و جنسی، رفتار پرخاشگرانه) و اختلال در فرم فکر (غیر منطقی بودن فکر، بی ربطی، تداعی صوتی) علائم مثبت و عاطفه تخت (Flat affect) (بی تغییر بودن حالت چهره، کاهش حرکات خود بخودی، کمبود تماس چشمی، فقدان پاسخ دهی عاطفی، عاطفه نامناسب، یکنواختی صدا)، ناگویایی (Aphasia) (فقر تکلم، فقر محتوای تکلم، و فقر فکر)، بی احساسی (Apathy) (سر و وضع آشفته، بی ثباتی در کار و تحصیل، عدم لذت و گوشه گیر بودن، عدم علاقه و فعالیت جنسی، نداشتن روابط صمیمی و نزدیک) و توجه (Attention) (نداشتن توجه به محیط، عدم توجه در حین مصاحبه و آزمون) علائم منفی در اختلال اسکیزوفرنیا می باشند.

در درمان اختلال اسکیزوفرنیا دو دسته دارو مورد استفاده قرار می گیرد که عبارتند از: آنتاگونیست های دو پامین نظیر کلرپرومازین، هالوپریدول و آنتاگونیست های دو پامین - سرتونین نظیر کلوزاپین و رisperidon.

در تعدادی از مطالعات اثر بخشی این دو دسته دارو (که اولی به عنوان داروهای Classical antipsychotic و دومی به عنوان داروهای Atypical antipsychotic شناخته می شوند) بر روی علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا مورد بررسی قرار

1-Rosenbeck

2-Albers

3-Buchanan

4-Kane

5-Gattz

یافته ها:

تفاوت میانگین و انحراف معیار علائم مثبت بیمارانی که هالوپریدول و کلوزاپین مصرف می کردند به ترتیب $2/30 \pm 1/62$ و $5/03 \pm 1/96$ بود. انجام آزمون t-student نشان داد که تفاوت معنی دار است و کلوزاپین نسبت به هالوپریدول در کاهش علائم مثبت اثر بهتری داشته است ($P < 0/05$).

همچنین اختلاف میانگین و انحراف معیار علائم منفی در بیمارانی که هالوپریدول و کلوزاپین مصرف می کردند به ترتیب $1/57 \pm 1/74$ و $3/47 \pm 2/11$ بود و انجام آزمون t-student نشان داد که تفاوت معنی دار است و کلوزاپین در کاهش علائم منفی اثر بهتری داشته است ($P < 0/05$).

در بیماران تحت درمان با کلوزاپین تفاوت میانگین قبل و بعد از مداخله علائم مثبت در افراد مؤنث $6/40 \pm 0/97$ و در افراد مذکر $4/35 \pm 1/98$ بود ($P < 0/001$) و علائم منفی به ترتیب $4 \pm 2/62$ و $3/2 \pm 1/82$ بود ($P > 0/05$)، یعنی کلوزاپین در کاهش علائم مثبت در زنان مؤثرتر بوده است. در حالی که در علائم منفی تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

در بیماران تحت درمان با هالوپریدول تفاوت میانگین قبل و بعد از مداخله علائم مثبت در افراد مؤنث $2 \pm 0/94$ و در افراد مذکر $2/45 \pm 1/88$ بود و علائم منفی به ترتیب $1/4 \pm 2/59$ و $1/65 \pm 1/18$ بود ($P > 0/05$).

بحث:

در این پژوهش تأثیر کلوزاپین از نوع داروهای آنتیپسیک با هالوپریدول از نوع داروهای کلاسیک روانپزشکی در درمان علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا مورد مقایسه قرار گرفت.

بر اساس سوابق موجود در پرونده، علائم سوء مصرف مواد مخدر یک ماه قبل از شروع مطالعه (به استثنای نیکوتین و کافئین)، عوارض جانبی داروهای نورولپتیک بر اساس معاینات بالینی، لکوپنی در ابتدای مطالعه و سابقه مصرف قبلی کلوزاپین یا سایر داروهای آنتیپسیک در نظر گرفته شد که با توجه به این ملاک ها ۶۳ نفر واجد شرایط شناخته شدند که ۲۲ نفر زن و ۴۱ نفر مرد بودند و در حین مطالعه ۳ نفر دیگر نیز به خاطر عوارض دارویی (خواب آلودگی و سرگیجه) از مطالعه خارج گردیدند و در نهایت ۲۰ نفر زن (۳۳/۳٪) و ۴۰ نفر مرد (۶۷/۷٪) مورد مطالعه قرار گرفتند.

گروه اول به مدت ۶ هفته با ۲۰۰ mg قرص کلوزاپین روزانه و گروه دوم به مدت ۶ هفته با ۱۵ mg قرص هالوپریدول روزانه تحت درمان قرار گرفتند.

با توجه به عوارض کلوزاپین، از افراد تحت درمان آزمایش CBC/diff به عمل آمد و در طی ۶ هفته، هر هفته یکبار CBC آنها چک شد. علاوه بر این، هفته ای یکبار بیماران توسط روانپزشک از نظر عوارض دارویی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

در این مطالعه از مقیاس PANSS استفاده گردید. این مقیاس به عنوان ابزاری استاندارد جهت اندازه گیری علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا شناخته شده و در مطالعات زیادی مورد استفاده قرار گرفته و پایایی بسیار خوبی داشته است (۱۱، ۱۰، ۹، ۸).

اجرای مقیاس علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنیا سه روز قبل از مداخله و پنج روز بعد از پایان مداخله صورت گرفت. در هر دو مرحله محقق اطلاعاتی از گروه بندی افراد مورد مطالعه نداشت. برای تجزیه و تحلیل نتایج از آزمون t-student در نرم افزار SPSS استفاده گردید.

نتایج نشان داد در بیمارانی که کلوزاپین مصرف کرده اند بهبودی معنی داری در علائم مثبت نسبت به بیمارانی که هالوپریدول مصرف کرده بودند ایجاد شده است و با نتایج مطالعات بوچانان و همکاران، کین و همکاران و روزنیک و همکاران همخوانی داشت (۷،۴،۱). این نتیجه چنانچه در مطالعات گسترده تری تأیید شود می تواند تحول عمده ای در درمان بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی ایجاد کند.

همچنین نتایج نشان داد که کلوزاپین نسبت به هالوپریدول در درمان علائم منفی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی نیز برتری دارد ($P < 0/05$). نتایج این بخش از پژوهش با مطالعات روزنیک و همکاران و البرز و همکاران همخوانی داشت (۵،۴). این همخوانی زیاد تعجب برانگیز نبود، چون از ابتدای استفاده از داروهای آتپیک، عمده نظر متحققین تأثیر این داروها بر علائم منفی اسکیزوفرنی بوده است. داروهای کلاسیک روانپزشکی بهبودی قابل ملاحظه ای در علائم مثبت داشته اند ولی در کنترل و درمان علائم منفی موفقیت زیادی نداشته اند و همچنین عوارض شدید اکستراپیدال و دیسکینزی داروهای کلاسیک روانپزشکی از مشکلاتی بوده که گاهی به عدم مصرف منظم دارو از طرف بیمار و اجبار پزشک به قطع دارو به خاطر عوارض دارویی شدید منجر شده است. مطالعات دیگر نشان می دهند که داروهای آتپیک عوارض بسیار کمتری داشته و در پیشگیری از اختلالات عصب شناختی در بیماران مؤثرند (۱۲،۵). البته لازم است قبل و حین مصرف کلوزاپین بطور منظم آزمایش CBC/diff از بیماران به عمل آید تا از عارضه آگرانولوسیتوز که میزان مرگ و میر آن ۳ درصد است پیشگیری شود (۱۳).

به نظر می رسد تحولات کنونی در درمان بیماران اسکیزوفرنی به پیشگیری از مزمن شدن

بیماری کمک شایانی خواهد کرد. اگرچه بایستی در نظر داشت که اسکیزوفرنیا یک اختلال زیستی، روانی و اجتماعی است و ابعاد روانی، خانوادگی و اجتماعی بیماران در کنار درمان های زیستی از اهمیت خاصی برخوردار است.

نتایج پژوهش نشان داد که کلوزاپین در درمان علائم مثبت بیماران مؤثر به طور معنی داری نسبت به افراد مذکر برتری داشته است ($P < 0/001$). این نتیجه با توجه به تعداد کم نمونه مورد مطالعه بایستی با احتیاط مورد تفسیر قرار گیرد و در این رابطه به مطالعات با حجم نمونه بزرگتر نیاز است. در رابطه با علائم منفی تفاوتی بین افراد مذکر و مؤنث که کلوزاپین مصرف می کردند مشاهده نشد.

در رابطه با درمان علائم مثبت و منفی بر حسب جنس در بیمارانی که هالوپریدول مصرف می کردند تفاوت معنی دار مشاهده نشد و نیاز به مطالعات گسترده تری در این زمینه می باشد، اما همانطوری که اسپواک^۱ و همکاران تأکید کرده اند کلوزاپین در زمینه های دیگر نیز برتری هایی نسبت به هالوپریدول داشته است (۱۴). یکی از این موارد کاهش معنی دار میزان خودکشی در بیمارانی بوده است که کلوزاپین مصرف کرده اند. محققین فوق یادآور می شوند این نتیجه به خاطر کنترل رفتارهای تکانشی و پرخاشگرانه بیماران است و کلوزاپین در این رابطه بسیار مؤثر تر عمل می کند.

در پایان یادآوری این مسئله مفید خواهد بود که در درمان بیماران روانی توجه به شرایط فردی، خانوادگی، اجتماعی، اقتصادی بیماران در تصمیم پزشک به تجویز نوع دارو و دوز آن از اهمیت خاصی برخوردار است. ضمن اینکه تحولات جدید در درمان بیماران اسکیزوفرنی

بایستی با جدیت پیگیری شود.

به این گروه داروها مبذول شود.

نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که کلوزاپین در کاهش علائم مثبت و منفی بیماران نسبت به هالوپریدول برتری داشته است و بایستی در درمان بیماران توجه بیشتری

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از کلیه کارکنان بیمارستان روانپزشکی سینای جوققان و همچنین بیمارانی که در کلیه مراحل اجرای تحقیق همکاری صمیمانه ای داشتند تشکر می کنیم.

References:

1. Buchanan RW, Brier A, Krikpatrick B, et al. Positive and negative response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am J Psychiatry*. 1998; 155: 751-60.
2. Cancro R, Lehmann HE. Schizophrenia: clinical features. In: Sadock BJ, Sadock VA. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2000. p. 1164-97.
3. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of psychiatry*. Philadelphia: Williams and Wilkins; 1998. p. 456-98.
4. Rosenbeck R, Lawrence D, Michael P, et al. Impact of clozapine on negative symptoms and on the deficit syndrome in refractory schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 88-93.
5. Albers LJ, Ozdemir V. Pharmacogenomic-guided rational therapeutic drug monitoring: conceptual framework and application platforms for atypical antipsychotic. *Curr Med Chem*. 2004; 11(3): 297-312.
6. Kane JM, Marder SR, Schooler NR, et al. Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 247-55.
7. Gattz WF, Rost W, Hubner GK, et al. Acute and sub chronic effect of low dose bromocriptin. *Biol Psychiatry*. 1989; 25: 247-55.
8. Salyers MP, McHugo GJ, Cook JA, et al. Reliability of instruments in a cooperative, multisite study. *Ment Health Serv Res*. 2001; 3(3): 129-39.
9. Bitter I, Dossenbach MR, Brook S, et al. Olanzapine versus clozapine in treatment resistant or treatment in tolerant schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004; 28(1): 173-80.
10. Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. *Manual of positive and negative syndrome scale*. Multi Health System Ins. 1992; 105.
۱۱. نصر اصفهانی مهدی. تأثیر بروموکریپتین بر علائم منفی اسکیزوفرنی. تهران: مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران. ۱۳۸۰. ۲۵: ۳۲۷-۳۳.
12. Raggi MA, Mandrioli R, Sabbioni C, et al. Atypical antipsychotic: pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacological interactions. *Curr Med Chem*. 2004; 11(3): 279-96.

13. Kaplan HI, Sadock BJ. Comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Williams & Wilkins; 1995. p. 1979.

14. Spivak B, Shabash E, Sheitman B, et al. The effect of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic such phrenia patients: an open nonrandomized, 6-month study. J Clin Psychiatry. 2003; 64(7): 755-60.